

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

# Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование

Е.Ю. Емельянчик<sup>1</sup>, А.М. Моисеева<sup>1,3</sup>, В.С. Емельянчик<sup>1</sup>, О.В. Мариловцева<sup>1,2</sup>, Р.В. Хомченков<sup>2</sup>, В.А. Мосина<sup>1,2</sup>, И.И. Черкашина<sup>1,4</sup>, С.А. Устюгов<sup>1,2</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1,4</sup>, А.В. Протопопов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup> Красноярская краевая больница, Красноярск, Россия;

<sup>3</sup> Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия;

<sup>4</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), ранняя диагностика и лечение этого заболевания являются основой профилактики сосудистых катастроф. В отсутствие универсального скрининга вызывают интерес результаты более направленной диагностики — поиск нарушений липидного обмена у молодых родственников пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов.

**Цель.** Определить эффективность таргетного скрининга для выявления пациентов с СГХС, которое позволит обосновать его широкое применение в клинической практике.

**Материалы и методы.** На старте наблюдательного исследования были идентифицированы 584 пациента сосудистых центров Красноярской краевой больницы, Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона и липидного кабинета с ранними сердечно-сосудистыми событиями (все формы ишемической болезни сердца), включая реконструктивные сосудистые вмешательства до 55 лет у мужчин и до 60 лет — у женщин в случае родства 1-й степени и до 50 лет у родственников 2-й степени родства. Объект исследования — родственники этих пациентов в возрасте до 44 лет. Для диагностики СГХС у обследуемых старше 16 лет использовали шкалу, разработанную сетью голландских липидных клиник, у детей до 16 лет применяли критерии S. Vroome. Проведён анализ таргетного скрининга и липидных показателей у лиц с вероятной, возможной и определённой СГХС. Обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica v. 12.0 (США). Использовали методы параметрической (расчёт медианы, 25-го и 75-го квартиля) и непараметрической (статистическая значимость различий определена с помощью критериев Манна-Уитни и  $\chi^2$ ) статистики.

**Результаты.** Проведено обследование 70 детей и 104 взрослых в возрасте до 44 лет, у которых родственники 1-й и/или 2-й степени родства перенесли преждевременные сосудистые события. В общей группе обследуемых выявлены 42 (24,14%) пациента с СГХС (из них 18 обследованных — в возрасте до 17 лет). У 16 (9,1%) наблюдаемых документирована определённая СГХС, ещё у 16 (9,1%) человек — вероятная и у 9 (5,2%) — возможная. Гиперлиппротеинемия (а) обнаружена у 37 (21,2% общей группы) обследованных, в том числе у 12 детей (17,1% педиатрической группы).

**Заключение.** Информированность населения о наследственном характере нарушений липидного обмена и атеросклеротических заболеваний не превышает 30%. Таргетный скрининг является наименее затратным и максимально эффективным инструментом для идентификации больных с СГХС и гиперлиппротеинемией (а).

**Ключевые слова:** таргетный скрининг; семейная гиперхолестеринемия; сердечно-сосудистые заболевания; аполипопротеин В; инфаркт миокарда; липопротеин (а); липопротеин низкой плотности.

## Как цитировать:

Емельянчик Е.Ю., Моисеева А.М., Емельянчик В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В., Мосина В.А., Черкашина И.И., Устюгов С.А., Никулина С.Ю., Протопопов А.В. Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

# Efficacy of targeted screening for familial hypercholesterolemia in children and adults aged <44 years: retrospective, prospective observational study

E.Yu. Emelyanchik<sup>1</sup>, A.M. Moiseeva<sup>1,3</sup>, V.S. Emelyanchik<sup>1</sup>, O.V. Marilovtseva<sup>1,2</sup>, R.V. Khomchenkov<sup>2</sup>, V.A. Mosina<sup>1,2</sup>, I.I. Cherkashina<sup>1,4</sup>, S.A. Ustyugov<sup>1,2</sup>, S.Yu. Nikulina<sup>1,4</sup>, A.V. Protopopov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>4</sup> Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

**BACKGROUND:** Considering the high cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia (FH), early diagnosis and treatment are the basis for the prevention of vascular accidents. In the absence of universal screening, the results of more targeted diagnostics are of interest — the search for lipid metabolism disorders in young relatives of patients with atherosclerotic vascular diseases.

**OBJECTIVE:** To determine the effectiveness of targeted screening for identifying patients with FH, which will justify its widespread use in clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** At the start of the observational study, 584 patients were identified from the vascular centers of the Krasnoyarsk Regional Hospital, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after. I.S. Berzon, who had lipid profile data and early cardiovascular events (all forms of coronary heart diseases), including reconstructive vascular interventions up to 55 years in men and up to 60 years in women in the case of first-degree relatives and up to 50 years in second-degree relatives. The study examined patients' relatives aged <44 years. To diagnose FH in participants aged >16 years, the scale developed by a network of Dutch lipid clinics was used; in participants aged <16 years, the S. Broome criteria were used. Targeted screening and lipid parameters in individuals with probable, possible, and definite FH were analyzed. Data processing was performed using Microsoft Excel and Statistica v. 12.0 (USA). Parametric (calculation of the median and 25th and 75th quartiles) and nonparametric (statistical significance of differences was determined using the Mann–Whitney and  $\chi^2$  tests) methods were used.

**RESULTS:** The study examined 70 children and 104 adults aged <44 years whose first- and/or second-degree relatives suffered premature vascular events. In the general group of participants, 42 (24.14%) patients had FH (of which 18 were <17 years old) and 37 (21.2%) had hyperlipoproteinemia (a). Definite FH was documented in 16 (9.1%) patients, probable in another 16, and possible in 9. Hyperlipoproteinemia (a) was found in 37 (21.2% of general group) patients, including 12 children (17.1% of pediatric group).

**CONCLUSION:** Not more than 30% of the population are aware of the hereditary nature of lipid metabolism disorders and atherosclerotic diseases. Targeted screening is the least expensive and most effective tool for identifying patients with FH and hyperdiproteinemia (a).

**Keywords:** targeted screening; familial hypercholesterolemia; cardiovascular diseases; apolipoprotein B; myocardial infarction; lipoprotein(a); low-density lipoprotein.

## To cite this article:

Emelyanchik EYu, Moiseeva AM, Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, Mosina VA, Cherkashina II, Ustyugov SA, Nikulina SYu, Protopopov AV. Efficacy of targeted screening for familial hypercholesterolemia in children and adults aged <44 years: retrospective, prospective observational study. *CardioSomatics*. 2024. T. 15, N 1. P. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

Received: 26.11.2024

Accepted: 05.03.2024

Published online: 26.03.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — самое распространённое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и клинической картиной прогрессирующего атеросклероза. Эксперты Национального и Европейского общества по изучению атеросклероза (НОА/ЕСА) считают, что у людей с гетерозиготными формами СГХС к 25–40 годам риск острых сосудистых заболеваний в 6–17 раз превышает популяционный показатель [1, 2]. Именно поэтому ранняя диагностика и профилактика СГХС являются основой снижения уровня сердечно-сосудистой смертности. Важность превентивного подхода подчёркивают данные исследования ЭССЕ-РФ и кросс-секционного исследования частоты случаев гиперхолестеринемии, согласно которым распространённость гетерозиготной СГХС в среднем составляет 1:173 с интервалом 1:208–1:145 в разных регионах Российской Федерации [3, 4].

Выявление лиц с высоким риском развития атеросклеротических болезней сердца и сосудов начинается с ежегодной оценки содержания общего холестерина у лиц старше 18 лет в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп» [5]. Однако этот подход оставляет за пределами внимания детей до 18 лет, а также пациентов с гиперлипидемией (а) — гиперЛП(а). Серьёзную проблему представляет низкая приверженность людей до 50 лет к участию в диспансеризации [6]. Вследствие этого Российский регистр пациентов с СГХС включает лишь небольшую часть общего числа пациентов, а в педиатрической популяции диагноз установлен только у 1% больных [7].

Опыт ряда стран, достигших значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, показал, что ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возможна с применением универсального скрининга холестерина [8, 9]. Например, в Словении определение холестерина проводят дважды: у новорожденных и у 5-летних детей [10]. Этот вариант обследования — самый дорогостоящий, но он обеспечивает диагностику гомозиготных форм заболевания сразу после рождения, благодаря чему детям с наиболее агрессивным течением болезни может быть своевременно назначена гиполипидемическая терапия. Кроме того, при обнаружении гиперхолестеринемии у детей обследование взрослых членов семьи (обратный скрининг) позволяет также диагностировать СГХС и обеспечить первичную профилактику ССЗ [11–13].

Более направленным способом выявления лиц с СГХС служит каскадный скрининг. Он начинается от индексного пациента с доказанным заболеванием, включает всех членов семьи и обладает высоким прогностическим значением при низких затратах [14]. Таргетный скрининг рассматривают как часть каскадного — он позволяет обнаружить

больных с СГХС среди родственников 1–2-й степени родства тех людей, кто уже перенёс ранние сердечно-сосудистые события. То есть, индексные пациенты, как правило, находятся в специализированных кардиологических и неврологических стационарах [15].

Большинство исследований, определяющих глобальный вклад СГХС в развитие атеросклеротических ССЗ у работоспособного населения, посвящено больным с перенесёнными сосудистыми катастрофами. Так, по результатам каскадного скрининга в работе Н. Тада и соавт., в базе данных пациентов до 50 лет с инфарктом миокарда (ИМ) распространённость СГХС оказалась в 39 раз выше, чем в целом в популяции [16]. В работе под руководством М.В. Ежова у 41% пациентов до 60 лет показана ассоциация многососудистого поражения коронарных артерий с гиперЛП(а), и у 25% этих больных — с СГХС [17]. Развитие сети липидных центров в России обострило интерес к каскадному скринингу, особенно при возможности молекулярно-генетического обследования пациентов [18]. Однако пока не существует ответа на вопрос, какое именно число пациентов с СГХС может выявить таргетный скрининг среди детей и молодых людей с отягощённой наследственностью по ССЗ.

**Цель исследования** — определить эффективность таргетного скрининга для обнаружения пациентов с СГХС и гиперЛП(а).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное ретроспективно-проспективное (информация об индексных пациентах была получена из базы данных сосудистого центра Красноярской краевой клинической больницы) исследование. Поиск участников исследования проводили методом телефонного обзвона членов семьи индексных пациентов.

### Критерии соответствия

#### *Критерии включения:*

- родство 1-й степени с пациентами, переносившими ССЗ и события, включая реконструктивные сосудистые вмешательства, в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет — у женщин;
- родство 2-й степени с пациентами, переносившими ССЗ в возрасте до 50 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

#### *Критерии невключения:*

- вторичные дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек;
- нарушение функции щитовидной железы;
- дислипидемии у реципиентов костного мозга и других внутренних органов;

- дислипидемии пациентов, получавших химиотерапию и/или лучевую терапию.

*Критерии исключения:* в процессе исследования ни один из пациентов не был исключен.

## Условия проведения и продолжительность исследования

### Условия

Индексных пациентов, а также их молодых родственников старше 18 лет наблюдали в кардиодиспансере и липидном кабинете консультативной поликлиники Краевой клинической больницы, сосудистом центре Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона (Красноярск). Обследование участников в возрасте до 17 лет включительно проводили на базе консультативной поликлиники Красноярского краевого центра охраны материнства и детства.

Для диагностики СГХС у обследуемых старше 18 лет использовали шкалу DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [19], у детей до 18 лет применяли критерии S. Broome [20].

Всем обследуемым были разъяснены цель и методы обследования (проведение осмотра, оценка семейного анамнеза, взятие венозной крови для анализа).

### Продолжительность

Набор участников проводили с марта 2022 по июль 2023 года.

### Подбор участников в группы

Клиническое исследование, оценку семейного анамнеза и оценку расширенного липидного спектра проводили в 3 группах обследуемых с СГХС и с гиперЛП(а).

## Целевые показатели исследования

- Критерии определённой, вероятной и возможной СГХС у взрослых участников исследования DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [19].
- Критерии СГХС S. Broome у детей до 18 лет [20].

## Методы измерения целевых показателей

В базе липидного кабинета и сосудистого центра Краевой клинической больницы было обнаружено 583 пациента с преждевременными ССЗ и/или атеросклерозом коронарных, брахиоцефальных артерий. Приглашение на обследование приняли 174 участника из 111 семей, остальные отказались ввиду недостаточной осведомлённости о наследовании и рисках атеросклеротических ССЗ.

Вне зависимости от возраста обследование включало:

- клинический осмотр с оценкой кожного покрова, сухожилий и роговицы для выявления симптомов дислипидемий;
- анализ индивидуального и семейного анамнеза сердечно-сосудистых событий в 3 поколениях.

У всех наблюдаемых было выполнено взятие венозной крови для определения липидного спектра, расширенного

за счёт концентрации липопротеина (а) — ЛП(а). Концентрацию ЛП(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы «Roche Cobas 8000» с биохимическим модулем с702 (Roche Diagnostic, Швейцария; аналитическая чувствительность системы 0,83 мг/дл и 0,2 г/л, способ получения результата — количественный). ЛП(а) оценивали с учётом того, что высокий риск ССЗ ассоциирован с уровнем показателя >105 нмоль/л [17].

У 14 детей с подозрением на СГХС был проведён анализ кодирующей последовательности 60 генов, ассоциированных с развитием дислипидемий, методом массового параллельного секвенирования. Исследование проводили в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва), в рамках научного исследования лаборатории селективного скрининга и лаборатории наследственных болезней обмена веществ под руководством к.м.н. Е.Ю. Захаровой. Это позволило подтвердить диагноз «определённой» СГХС у детей и их родителей.

## Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Красноярской краевой больницы (протокол № 183/8 от 23.12.2021. У всех взрослых участников, у детей от 15 лет и старше, а также у законных представителей детей в возрасте до 15 лет было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

## Статистический анализ

### Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

### Статистические методы

Обработка данных выполнена посредством программ Microsoft Excel и Statistica v. 12.0 (США). Использовали методы параметрической (расчет медианы, 25-го и 75-го квартилей) и непараметрической статистики (статистическая значимость различий определена с помощью критериев Манна–Уитни и  $\chi^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Участники исследования

Проведено обследование 70 детей в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — 10 лет) и 104 взрослых в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст — 32,5 года).

В зависимости от исходных данных липидограммы все участники исследования были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли наблюдаемые с повышением содержания общего холестерина (ОХС) у детей и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у взрослых, характерным для СГХС. 2-ю группу составили участники исследования с

уровнем ЛП (а) >75 нмоль/л, поскольку это значение показателя ассоциировано с очень высоким сердечно-сосудистым риском [21]. Остальные испытуемые были отнесены в 3-ю группу (условно — группу контроля).

Обследование проводили независимые коллективы врачей-педиатров и терапевтов, кроме того, критерии DLCN и S. Broome имеют существенные различия, поэтому авторы решили сравнить результаты в педиатрической группе и у взрослых обследуемых (рис. 1).

### Основные результаты исследования

Анализ критериев СГХС в обеих группах показал, что среди лиц до 44 лет СГХС имеет место у 18 (25,7%) детей и 24 (23%) взрослых, гиперЛП(а) — у 12 (17,1%) обследуемых до 18 лет и 25 (24%) взрослых. Сравнение числа случаев между группами детей и молодых взрослых не продемонстрировало статистически значимых различий ( $p=0,588$ ;  $p=0,223$ ). Учитывая отличия критериев СГХС, мы представили данные для каждой возрастной группы.

Клинический осмотр детей и большинства взрослых обследуемых не показал периферических симптомов гиперхолестеринемии (табл. 1, 2), что характерно для гетерозиготных форм и подтверждается многими источниками литературы [4, 12, 16].

Исключение составили 3 взрослых пациента с СГХС, у которых были выявлены ксантомы в области ахилловых сухожилий с обеих сторон у 1 пациента, ксантелазма и липоидная дуга роговицы — у 2 других пациенток (по 1 симптому у каждой).

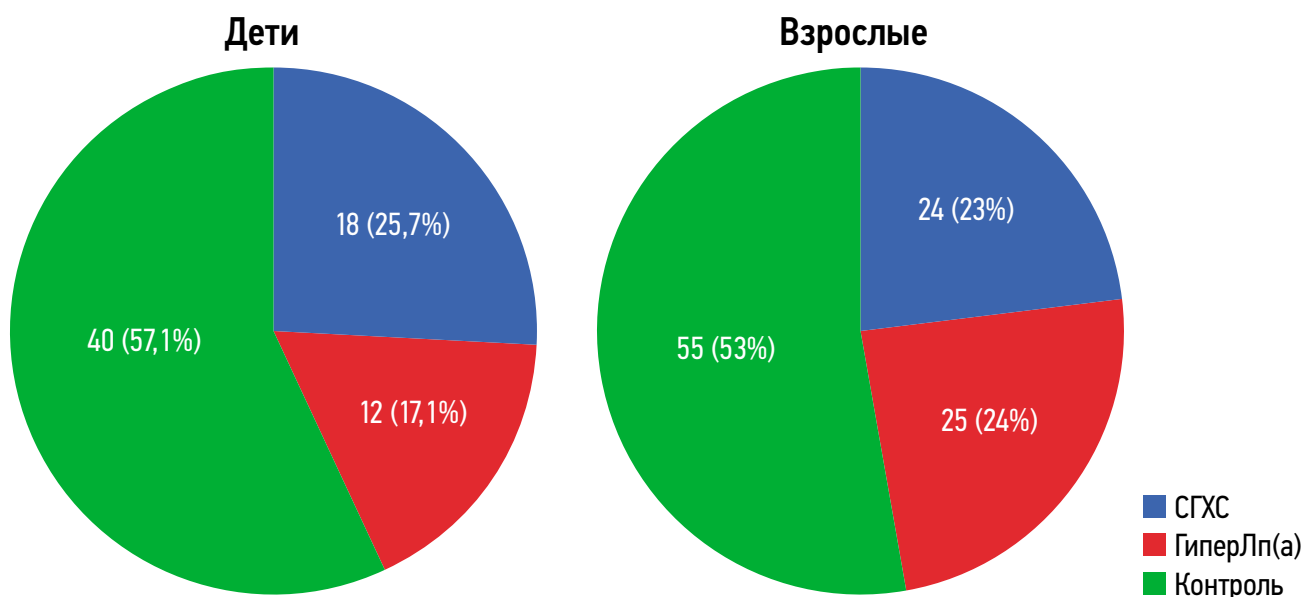
Оценка семейного анамнеза у детей 1-й группы позволила установить высокие значения холестерина, характерные для СГХС, как у родственников 1-й степени, так и у

членов семьи 2-й степени родства. Причём у 9 (50%) детей гиперхолестеринемия регистрировалась у матерей, что обеспечивает уже внутриутробное негативное влияние на сосудистую стенку, а также в 8 (44,4%) случаев — у отцов обследуемых детей. В этой группе отмечена высокая концентрация ССЗ в обоих поколениях. У членов семей 2-й степени родства (преимущественно бабушек и дедушек) выявлен максимальный % фатальных ССЗ по сравнению с анамнезом детей 2-й и 3-й группы ( $p < 0,001$ ).

У детей с гиперЛП(а) 1/2 родственников 1-й степени родства перенесли вмешательства на коронарных артериях, в том числе аортокоронарное шунтирование; в 2-х семьях выявлены пациенты с патологией аортального клапана и последующей пластикой клапана. У 4 (33,3%) детей с гиперЛП(а) уровень ОХС был повышен до диагностического значения СГХС, отражая комбинированную дислипидемию.

У 14 детей (33,3% общей группы наблюдаемых с СГХС) был проведён анализ кодирующей последовательности 60 генов, ассоциированных с развитием дислипидемий, методом массового параллельного секвенирования. Установленные патогенные варианты нуклеотидной последовательности описаны в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), в гене аполипопротеина В (*APOB*) у пациентов с аутосомно-кодминантно наследуемой гиперхолестеринемией; у 2 (2,8%) пациентов (сисбсов) обнаружена комбинация патогенной последовательности в гене *LDLR* и вариант с неясным клиническим значением в гене обратного транспорта холестерина (*ABCG1*), который ассоциирован с ранним развитием ишемической болезни сердца.

Полученные результаты позволили подтвердить «определённую» СГХС у 12 (17,1%) детей и 10 (9,6%) взрослых



**Рис. 1.** Число пациентов с нарушениями липидного обмена среди лиц с отягощённым анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям (абс., %).

*Примечание.* СГХС — семейная гиперхолестеринемия, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия (а).

**Fig. 1.** Number of patients with lipid metabolism disorders among people with a history of CVD (abs., %).

*Note.* СГХС — familial hypercholesterolemia, гиперЛП(а) — hyperlipoproteinemia (a).

**Таблица 1.** Критерии семейной гиперхолестеринемии у обследуемых детей (абс., %)   
**Table 1.** Criteria for FH in the examined children (abs., %)

Критерии семейной гиперхолестеринемии	До 18 лет (n=70)		
	СГХС (n=18)	ЛП(а) (n=12)	К (n=40)
<i>Клинические симптомы</i>			
ОХС >6,7 или ЛНП >4,0 ммоль/л, до 16 лет	17 (94,4)	4 (30)	–
ОХС >7,5 или ЛНП >4,9 ммоль/л, >16 лет	1 (5,6)	–	–
<i>Семейный анамнез</i>			
<i>1-я степень родства</i>			
ОХС >6,7 / ЛНП >4,0 ммоль/л, до 16 лет	4 (22,2)	–	–
ОХС >7,5 / ЛНП >4,9 ммоль/л, >16 лет	1 (5,9)	–	–
ССЗ до 60 лет	11 (61,1)	7 (58,3)	17 (42,5)
Стентирование коронарных артерий	4 (22,2)	6 (50,0)	11 (27,5)
Пластика аортального клапана	–	2 (16,7)	2 (5)
Аортокоронарное шунтирование	1 (5,9)	3 (25)	3 (7,5)
Фатальные сердечно-сосудистые события	1 (5,6)	–	2 (5)
<i>2-я степень родства</i>			
ССЗ до 50 лет	7 (38,9)	4 (30)	17 (42,5)
Стентирование коронарных артерий	1 (5,6)	2 (16,7)	12 (30)
Пластика аортального клапана	1 (5,6)	1 (8,3)	1 (2,5)
Аортокоронарное шунтирование	1 (5,6)	1 (8,3)	2 (5)
Фатальные сердечно-сосудистые события	7 (38,9)	1 (8,3)	–

*Примечание.* ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеин низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЛП(а) — гиперлипопротеинемия (а), К — контроль (обследуемые с отягощённым анамнезом и нормальными параметрами липидного обмена), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

*Note.* ОХС — total cholesterol, ЛНП — low-density lipoprotein, СГХС — familial hypercholesterolemia, ЛП(а) — hyperlipoproteinemia (a), К — control (subjects with a complicated history and normal parameters of lipid metabolism), ССЗ — cardiovascular diseases.

участников исследования — родителей пациентов педиатрической группы.

Анализ критериев DLCN позволил установить, что 8 (33,3%) взрослых участников с СГХС перенесли острый ИМ (ОИМ) в возрасте до 40 лет (табл. 2). У пациентов с гиперЛП(а) ранняя ишемическая болезнь сердца и атеросклеротические заболевания задокументированы у 2 (8%) наблюдаемых. В контрольной группе 4 (7,3%) участников также перенесли ранний ИМ, но не набрали достаточное число баллов по шкале DLCN.

Большинство пациентов с СГХС имели исходный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в диапазоне 4,0–6,4 ммоль/л, у 6 (25%) и 2 (8,6%) наблюдаемых соответственно отмечены высокие и очень высокие показатели липидов. У 5 взрослых, наблюдаемых с СГХС (20%), отмечено значительное повышение содержания ЛП(а) — >100 ммоль/л — которое связано с ранним развитием, более тяжёлым течением и высокой вероятностью неблагоприятного исхода ИМ [21]. В контрольной группе повышение уровня общего холестерина встречалось у 47 (85,5%) обследуемых, но содержание липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови не достигало 4,0 ммоль/л. На момент госпитализации по поводу острого ИМ холестерин находился в пределах референсных значений.

У 22 (91,6%) взрослых пациентов с СГХС, 23 (92%) обследуемых с гиперЛП(а) и 40 (72,2%) участников контрольной группы был подтверждён семейный анамнез ранних атеросклеротических болезней у родственников 1-й степени родства. У остальных наблюдаемых — 2 (8,4%) пациентов с СГХС, 2 (8%) человек с гиперЛП(а) и 15 (27,8%) лиц контрольной группы — причины ранней смерти близких родственников не были установлены достоверно, но обстоятельства преждевременной смерти родственников не позволяли исключить заболевание сердца, либо сведения о родителе отсутствовали (в том числе ввиду усыновления).

В 4 семьях наследственный паттерн СГХС с преждевременными сердечно-сосудистыми катастрофами прослеживался в 3 поколениях. У младшего представителя одной из этих семей (взрослый пациент 1-й группы) диагноз определённой СГХС был подтверждён методом массового селективного секвенирования. Установлен патогенный вариант однонуклеотидной последовательности в гене пропротеинконвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*). Мутации в гене *PCSK9* являются относительной редкостью, встречаются не более, чем у 1% больных СГХС, связаны с повышенной активностью фермента, способствующего деградации рецепторов к липопротеинам

**Таблица 2.** Характеристика обследуемых по шкале DLCN (абс., %)   
**Table 2.** Characteristics of the subjects according to the DLCN scale (abs., %)

Показатель	Возраст 18–44 года (n=104)		
	СГХС (n=24)	ГиперЛП(а) (n=25)	К (n=55)
<b>Индивидуальный анамнез</b>			
У пациента ранняя (у мужчин <55, у женщин <60 лет) ИБС	8 (33,3%)	1 (4%)	4 (7,3%)
У пациента раннее (у мужчин <55, у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза	3 (12,5%)	1 (4%)	0
Сухожильные ксантомы	1 (4,2%)	0	0
Ксантелазмы	2 (8,3%)	0	0
Липоидная дуга роговицы	1 (4,2%)	0	0
ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	2 (8,4%)		
ХС ЛНП 6,5–8,4 ммоль/л	6 (25%)	5 (20%)	
ХС ЛНП 5,0–6,4 ммоль/л	9 (37,5%)		
ХС ЛНП 4,0–4,9 ммоль/л	7 (29,2%)		
ХС ЛНП <4 ммоль/л	–		47 (85,5%)
<b>Семейный анамнез</b>			
Родственник 1-й степени родства с ранним (у мужчин <55, у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза	22 (91,6%)	23 (92%)	40 (72,7%)
Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП >95-го перцентилля	8 (33,3%)	5 (20%)	28 (50,9%)
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий, ксантелазмами и/или липоидной дугой роговицы	1 (4,2%)	0	1 (1,8%)
Дети младше 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентилля	5 (20,8%)	2 (8%)	0

*Примечание.* К — контроль, ИБС — ишемическая болезнь сердца, гиперЛП(а) — гиперлиппротеинемия (а), ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

*Note.* К — control, ИБС — coronary heart disease, гиперЛП(а) — hyperlipoproteinemia (a), ХС ЛНП — low-density lipoprotein cholesterol, ССЗ — cardiovascular diseases.

низкой плотности, и с ранним развитием дислипидемии, резистентной к лечению статинами [12].

Важной клинической характеристикой пациентов служат собственно концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (рис. 2).

Сравнительный анализ средних значений общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности показал, что в группе пациентов с СГХС статистической разницы между показателями детей и взрослых наблюдаемых не было ( $p=0,431$ ;  $p=0,878$ ). Промежуточное положение занимали средние значения липидных параметров в группе наблюдаемых с гиперЛП(а), причём, если у детей значения общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности не вышли за пределы референсных, то у взрослых они превысили значения контрольной группы ( $p=0,014$ ;  $p=0,001$ ).

Медиана ЛП(а) у пациентов с гиперЛП(а) колебалась в пределах 140,8 нмоль/л (106,65; 182,58) у взрослых и 183,2 нмоль/л (100,8; 256,6) — у детей, достигая величины запредельного риска, то есть превышая 97,5%, у 2 взрослых и 6 детей [22]. Суммируя клиничко-анамнестические данные, определённая СГХС была выявлена у 12 (66,7%) и вероятная — у 6 (33,3%) наблюдаемых педиатрической группы.

Среди взрослых участников исследования у 10 (41,6%) пациентов документирована определённая, в 7 (29,2%) случаях — вероятная и у остальных 7 (29,2%) — возможная СГХС.

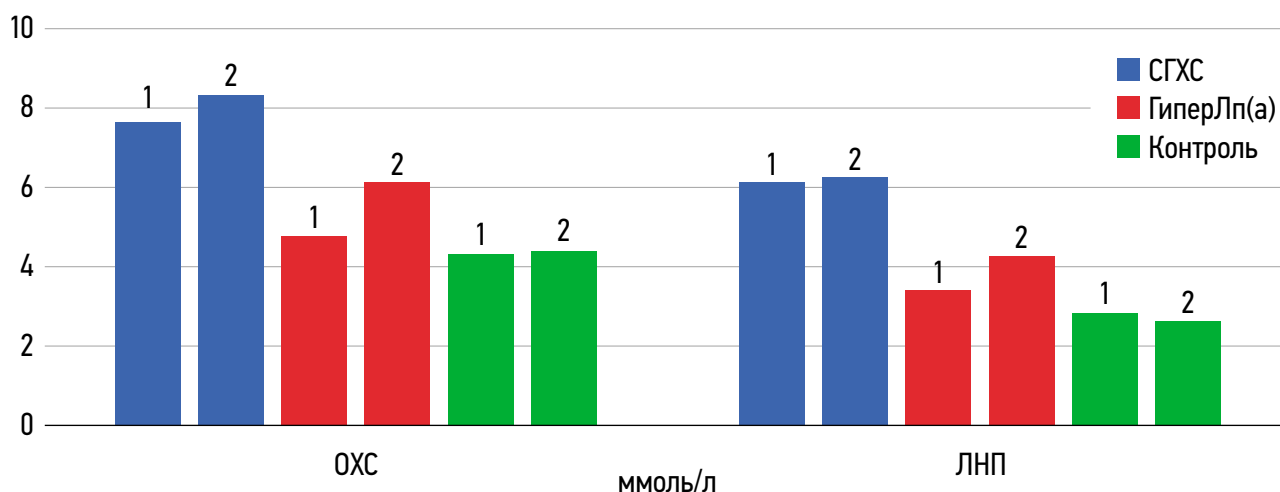
## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

С целью определения результативности таргетного скрининга проведено обследование 174 родственников лиц, перенёвших ранние сердечно-сосудистые события. Возраст обследованных пациентов составил от 3 до 44 лет, были раздельно проанализированы группы с СГХС и с гиперЛП(а). СГХС диагностирована у 42 (24,1%) обследуемых и подтверждена молекулярно-генетическим методом у 14 детей и 2 взрослых (38% общей группы). В отличие от пациентов с СГХС, негативная динамика уровня атерогенных липидов с возрастом выявлена в группе с гиперЛП(а).

### Обсуждение основного результата исследования

Каскадный /таргетный скрининг может иметь 2 направления — от родителя с анамнезом ранних ССЗ к детям



**Рис. 2.** Показатели общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у детей и молодых людей с отягощённым семейным анамнезом по раннему инфаркту миокарда.

*Примечание.* 1 — показатель у детей (Ме), 2 — показатель у взрослых (Ме). СГХС — семейная гиперхолестеринемия, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия (а), ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеин низкой плотности.

**Fig. 2.** Indicators of total cholesterol and LDL in children and young people with a family history of early MI.

*Note.* 1 — indicator in children (Me), 2 — indicator in adults (Me), СГХС — familial hypercholesterolemia, гиперЛП(а) — hyperlipoproteinemia (a), ОХС — total cholesterol, ЛНП — low-density lipoprotein.

или от ребёнка к старшим поколениям в случае выявления СГХС у детей с помощью универсального скрининга.

Метаанализ 10 исследований эффективности каскадного скрининга, проведённых на разных континентах [23], показал, что число родственников с выявленной СГХС при условии подтверждённого заболевания у индексного пациента колеблется от 30 до 60,5%. Число установленных больных СГХС в каскадном скрининге значительно увеличивается при молекулярно-генетическом подтверждении заболевания (диагностика исключительно по биохимическим показателям пропускает до 20% новых случаев) [18].

Мы получили данные, схожие с результатами работы по выявлению семейных дислипидемий в других странах. Если в нашем исследовании отклик на приглашение к обследованию приняли 33,3% опрошенных, то в работе С. Лее и соавт. показан ещё меньший отклик на письменные приглашения родственников пациентов на обследование, отмечено повышение вероятности участия при личном общении с персоналом. Мы также столкнулись с проблемой низкой информированности населения о наследственном характере болезни и рисках для необследованных членов семьи. По данным обзора, максимальное выявление пациентов было получено в тех исследованиях, где взятие биологического материала проводилось на дому, и к обследованию привлекали родственников 2-й, 3-й и 4-й степени родства [22].

В нашем исследовании число установленных больных с СГХС составило 24,1% общего числа обследованных, что, вероятно, связано с низким участием родственников даже 1-й степени родства по причинам уклонения от участия или отдалённого проживания. Очевидным преимуществом

работы стала оценка содержания ЛП(а), которая позволила выявить 20,7% наблюдаемых с потенциально высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Вновь обнаруженные пациенты были внесены в группу диспансерного наблюдения кардиодиспансера Красноярской краевой больницы по поводу «Семейной гиперхолестеринемии, чистой» (E78.0). В Международной классификации болезней 11-го пересмотра предусмотрен диагноз «Гиперлипопротеинемия (а)»<sup>1</sup>. Учитывая клиническое значение этой дислипидемии, пациенты также включены в группу диспансерного наблюдения. Всем взрослым больным с определённой, вероятной и возможной СГХС, а также детям с определённой СГХС назначена гиполипидемическая терапия.

## Ограничения исследования

В данной работе не проводился предварительный расчёт размера выборки. Критерии DLCN в диагностике СГХС, которые используют в технологии каскадного / таргетного скрининга, отсекают пациентов с концентрацией липопротеинов низкой плотности <4,9 ммоль/л у лиц старше 16 лет и <4 ммоль/л — у детей. Среди этих людей могут оказаться пациенты с патогенными вариантами однонуклеотидных последовательностей, характерных для СГХС. Молекулярно-генетическое исследование может повысить эффективность каскадного / таргетного скрининга, но пока остаётся труднодоступным методом диагностики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт проведения таргетного скрининга показал, что его эффективность значительно превышает ожидаемый

<sup>1</sup> Данная классификация находится на этапе доработки.



результат универсального скрининга, составляя 24,1% в смешанной группе детей и взрослых против 0,4–0,6% в случае обследования одинакового числа людей.

Определённая СГХС выявлена у 9,2% наблюдаемых общей группы с помощью результатов молекулярно-генетического исследования: вероятная СГХС установлена у 10,9%, возможная — у 5,2% обследованных. У 20,1% участников определена гиперЛП(а). Исследование показало, что результат практической работы во многом зависит от

осведомлённости медицинских работников и населения о связи атеросклеротических ССЗ и наследственных дислипидемий, активного вовлечения родственников пациентов с СГХС и более широкого применения молекулярно-генетических методов подтверждения диагноза. При комбинированном использовании универсального скрининга гиперхолестеринемии в детской популяции в сочетании с каскадным / таргетным вариантом возможно максимальное выявление групп высокого сердечно-сосудистого риска.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Выражение признательности.** Авторы выражают глубокую благодарность заведующей лабораторией селективного скрининга и лабораторией наследственных болезней обмена, к.м.н., Е.Ю. Захаровой за помощь в молекулярно-генетическом обследовании детей с подозрением на семейную гиперхолестеринемиию.

**Источник финансирования.** Исследование получило поддержку Российского научного фонда (заявка № 22-25-20124) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (соглашение № 39 от 29.03.2022).

**Конфликт интересов.** Емельянчик Е.Ю. читала доклад «Современная и эффективная тактика ведения пациента с легочной артериальной гипертензией, опыт Красноярского края» на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (спонсорство компания «Janssen Russia») 09.12.2022; Устюгов С.А. читал доклад «Атеросклероз — место инновационных решений в реальной клинической практике» на Межрегиональной научно-практической конференции «Региональный сосудистый центр. Проблемы и перспективы» (спонсорство «Санofi») 24.11.2023; Устюгов С.А. читал доклад «Современные подходы к интенсификации липид-снижающей терапии» и «Роль iНГЛТ-2 в составе базовой терапии пациентов с ХСНнФВ. Новая жизнеспасаящая магистраль в лечении пациентов с ХСНнФВ» на Межрегиональной научно-практической конференции: Актуальные вопросы организации помощи пациентам с ХСН. Возможности, риски, региональные возможности. Кардиодиспансер — первый шаг начало большого пути (спонсорство «Санofi») 22.04.2023; Марилотцева О.В. читала доклад «Эра интенсификации: место комбинированной терапии в современных клинических рекомендациях» на Межрегиональной научно-практической конференции «Региональный сосудистый центр. Проблемы и перспективы» (финансирование компания Санofi) 24.11.2023. Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Е.Ю. Емельянчик — обсуждение научной гипотезы исследования, написание текста и редактирование статьи; А.М. Моисеева — сбор и анализ источников литературы, обработка и описание полученных результатов; В.С. Емельянчик — сбор и анализ источников литературы, обработка полученных результатов; О.В. Марилотцева — интерпретация клинических и лабораторных данных, написание текста рукописи; Р.В. Хомченков — интерпретация клинических и лабораторных данных; В.А. Мосина — обзор данных литературы, сбор и анализ литературных источников; И.И. Черкашина — обсуждение научной гипотезы исследования, анализ полученных данных; С.А. Устюгов — обсуждение научной гипотезы исследования, анализ полученных данных; С.Ю. Никулина — анализ результатов исследования, редактирование текста статьи; А.В. Протопопов — определение цели, поиск ресурсов для выполнения исследования, руководство на всех этапах работы.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Acknowledgments.** The authors express deep gratitude to the head of the selective screening laboratory and the laboratory of hereditary metabolic diseases, MD, Cand Sci. (Med.), E.Yu. Zakharova for her assistance in molecular genetic examination of children with suspected familial hypercholesterolemia.

**Funding source.** The research received support from the Russian Science Foundation (application No. 22-25-20124) and the Krasnoyarsk Regional Fund for Support of Scientific and Scientific-Technical Activities (agreement No. 39 dated March 29, 2022).

**Competing interests.** Emelyanchik E.Yu. read the report «Modern and effective tactics for managing a patient with pulmonary arterial hypertension, the experience of the Krasnoyarsk region» at the XII All-Russian Congress «Pediatric Cardiology 2022» (sponsored by Janssen Russia) dated December 09, 2022; Ustyugov S.A. read the report Atherosclerosis — the place of innovative solutions in real clinical practice» at the Interregional Scientific and Practical Conference «Regional Vascular Center. Problems and Prospects» (sponsored by Sanofi) dated November 24, 2023; Ustyugov S.A. read the report «Modern approaches to intensifying lipid-lowering therapy» and «The role of NGLT-2 as part of the basic therapy of patients with CHFrEF. A new life-saving route in the treatment of patients with CHFrEF» at the Interregional Scientific and Practical Conference: Current issues in organizing care for patients with CHF. Opportunities, risks, regional opportunities. Cardiac dispensary is the first step, the beginning of a long journey (sponsored by Sanofi) dated April 22, 2023; Marilovtseva O.V. read the report «The Era of Intensification: the Place of Combination Therapy in Modern Clinical Guidelines» at the Interregional Scientific and Practical Conference «Regional Vascular Center. Problems and prospects» (sponsored by Sanofi) dated November 24, 2023. The remaining authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Author's contribution.** E.Yu. Emelyanchik — discussion of the scientific hypothesis of the study, writing and editing the article; A.M. Moiseeva — collecting literary sources, data processing and interpretation; V.S. Emelyanchik — collection and analysis of literature sources, data analysis; O.V. Marilovtseva — interpretation of clinical and laboratory data, article writing; R.V. Khomchenkov — interpretation of clinical and laboratory data; V.A. Mosina — literature review, collection and analysis of literary sources; I.I. Cherkashina — discussion of the scientific hypothesis of the study, data analysis; S.A. Ustyugov — discussion of the scientific hypothesis of the study, data analysis; S.Yu. Nikulina — discuss of scientific hypothesis of the study, analyzing of results, editing of the article; A.V. Protodopov — defining the goal, finding resources to carry out the research, guidance at all stages of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 5. С. 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Mundal L.J., Iglund J., Veierød M.B., et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia // *Heart*. 2018. Vol. 104. P. 1600–1607. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312706
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 143–152. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, № 1. С. 24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17
- Приказ Минздрава России № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043>. Дата обращения: 16.03.2024.
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. Т. 1, № 38. С. 7–42.
- Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 27–40. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40
- Matsunaga K., Mizobuchi A., Ying Fu Y.H., et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan // *J Atheroscler Thromb*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 839–849. doi: 10.5551/jat.62780
- Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe // *Arch Dis Child*. 2012. Vol. 97. P. 272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081
- Mainieri F., Tagi V.M., Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescent // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 5. P. 1043. doi: 10.3390/biomedicines10051043
- Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 4. С. 118–128. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128
- Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Галимова Л.Ф., и др. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2023. Т. 22, № 3. С. 231–240. doi: 10.15690/vsp.v22i3.2576
- Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences // *Atheroscler Suppl*. 2017. N 30. P. 77–85. doi: 10.1016/j.atherosclerossup.2017.05.019
- Hauguel-Moreau M., Aidan V., Hergault H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in patients presenting with premature acute coronary syndrome // *Arch Cardiovasc Dis*. 2022. Vol. 115, N 2. P. 87–95. doi: 10.1016/j.acvd.2021.11.005
- Tada H., Okada H., Nomura A., et al. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events // *J Clin Lipidol*. 2021. Vol. 15, N 2. P. 358–365. doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.012
- Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлиппротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 6. С. 5041. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5041
- Шахтштейндер Е.В., Иванощук Д.Е., Макаренкова К.В., и др. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай // Российский кардиологический журнал. 2017. № 6. С. 178–179. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, N 45. P. 3478a–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehs273. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41. N 47. P. 4517.
- Risk Of Fatal Coronary Heart Disease In Familial Hypercholesterolaemia. Simon Broome Register Group // *BMJ*. 1991. Vol. 303, N 6807. P. 893–896. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893
- Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., и др. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 3. С. 232–243. EDN: WXTEGP
- Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM // *Clin Chem Lab Med*. 2020. Vol. 58, N 4. P. 496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253
- Lee C., Rivera-Valerio M., Bangash H., et al. New Case Detection by Cascade Testing in Familial Hypercholesterolemia. A Systematic Review of the Literature // *Circ Genom Precis Med*. 2019. Vol. 12, N 11. P. 002723. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002723

## REFERENCES

- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Mundal LJ, Iglund J, Veierød MB, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2018;104(19):1600–1607. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312706
- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of russian federation (esse-rf) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5): 143–152. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance,

Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17

5. Order of the Ministry of Health of Russia No. 404n of 27 April 2021. "On approval of the Procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population." Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043>. Accessed: 16.03.2024. (In Russ).

6. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42.

7. Leontyeva IV. Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2020;65(4):27–40. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40

8. Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu YH, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(6):839–849. doi: 10.5551/jat.62780

9. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081

10. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. doi: 10.3390/biomedicines10051043

11. Leontyeva IV. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021;66(4):118–128. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128

12. Sadykova DI, Salakhova KR, Galimova LF, et al. Familial Hypercholesterolemia in Children. The Current State of the Problem. *Current Pediatrics*. 2023;22(3):231–240. doi: 10.15690/vsp.v22i3.2576

13. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30(7):77–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.019

14. Hauguel-Moreau M, Aidan V, Hergault H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in patients presenting with premature acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022;115(2):87–95. doi: 10.1016/j.acvd.2021.11.005

15. Tada H, Okada H, Nomura A, et al. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol*. 2021;15(2):358–365. doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.012

16. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanas'eva OI, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5041. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5041

17. Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Makarenkova KV, et al. Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):178–179. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179

18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478a–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(47):4517.

19. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893–896. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893

20. Zueva IB, Baratashvili GG, Krivososov DS. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(3):232–243. EDN: WXTEGP

21. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253

22. Lee C, Rivera-Valerio M, Bangash H, et al. New Case Detection by Cascade Testing in Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(11):e002723. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002723

## ОБ АВТОРАХ

\* **Емельянич Елена Юрьевна**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 660077, Красноярск, ул. Весны, д. 5;  
ORCID: 0000-0001-5013-2480;  
eLibrary SPIN: 1248-8082;  
e-mail: lenacor@mail.ru

**Моисеева Анастасия Марковна**, аспирант;  
ORCID: 0009-0005-4002-6322;  
e-mail: anastasiyamarkovnamoiseeva.97@mail.ru

**Емельянич Василий Сергеевич**, ординатор;  
ORCID: 0000-0002-6447-0146;  
e-mail: vasogrow495@gmail.com

**Мариловцева Ольга Валерьевна**, врач-кардиолог;  
ORCID: 0000-0002-1323-2367;  
eLibrary SPIN: 2946-5098;  
e-mail: olguha83@mail.ru

## AUTHORS INFO

\* **Elena Yu. Emelyanchik**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 5 Vesny Str., 660077, Krasnoyarsk, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5013-2480;  
eLibrary SPIN: 1248-8082;  
e-mail: lenacor@mail.ru

**Anastasia M. Moiseeva**, MD, graduate student;  
ORCID: 0009-0005-4002-6322;  
e-mail: anastasiyamarkovnamoiseeva.97@mail.ru

**Vasilii S. Emelyanchik**, resident;  
ORCID: 0000-0002-6447-0146c  
e-mail: vasogrow495@gmail.com

**Olga V. Marilovtseva**, MD, cardiologist;  
ORCID: 0000-0002-1323-2367;  
eLibrary SPIN: 2946-5098;  
e-mail: olguha83@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Хомченков Роман Васильевич**, врач-кардиолог;

ORCID: 0009-0000-5558-1912;

e-mail: homenko-007@mail.ru

**Мосина Валентина Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-7298-8965;

eLibrary SPIN: 9909-6885;

e-mail: vamosina@mail.ru

**Черкашина Ирина Ивановна**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3825-3946;

eLibrary SPIN: 9715-1475;

e-mail: cherkashina@list.ru

**Устюгов Сергей Александрович**, канд. мед. наук,

врач-кардиолог;

ORCID: 0000-0003-3105-1946;

eLibrary SPIN: 9045-7075;

e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

**Никулина Светлана Юрьевна**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6968-7627;

eLibrary SPIN: 1789-3359;

e-mail: nicoulina@mail.ru

**Протопопов Алексей Владимирович**, д-р мед. наук,

профессор;

ORCID: 0000-0001-5387-6944;

eLibrary SPIN: 8442-9958;

e-mail: rector@krasgmu.ru

## AUTHORS INFO

**Roman V. Khomchenkov**, MD, cardiologist;

ORCID: 0009-0000-5558-1912;

e-mail: homenko-007@mail.ru

**Valentina A. Mosina**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;

ORCID: 0000-0002-7298-8965;

eLibrary SPIN: 9909-6885;

e-mail: vamosina@mail.ru

**Irina I. Cherkashina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3825-3946;

eLibrary SPIN: 9715-1475;

e-mail: cherkashina@list.ru

**Sergey A. Ustyugov**, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiologist;

ORCID: 0000-0003-3105-1946;

eLibrary SPIN: 9045-7075;

e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

**Svetlana Yu. Nikulina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-6968-7627;

eLibrary SPIN: 1789-3359;

e-mail: nicoulina@mail.ru

**Alexey V. Protopopov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-5387-6944;

eLibrary SPIN: 8442-9958;

e-mail: rector@krasgmu.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author